

WPI Acc No: 1991-118769/199117

XRAM Acc No: C91-051112

Alpha-amylase inhibitor contg. tea, pref. tea polyphenol –  
used to prevent obesity suppress appetite and treat diabetes without side  
effects

Patent Assignee: MITSUI NORIN CO LTD (MITS-N)

Inventor: HARA Y; HONDA M

Number of Countries: 017 Number of Patents: 010

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 423419	A	19910424	EP 90107475	A	19900419	199117	B
AU 9053195	A	19910426				199124	
CA 2014971	A	19910419				199126	
JP 3133928	A	19910607	JP 89270228	A	19891019	199129	
US 5318986	A	19940607	US 90508793	A	19900412	199422	
			US 91794820	A	19911118		
			US 92963263	A	19921019		
EP 423419	B1	19940907	EP 90107475	A	19900419	199434	
DE 69012268	E	19941013	DE 612268	A	19900419	199440	
			EP 90107475	A	19900419		
JP 3018013	B2	20000313	JP 89270228	A	19891019	200017	
CA 2014971	C	19991214	CA 2014971	A	19900419	200018	
KR 178522	B1	19990320	KR 905521	A	19900420	200043	

Priority Applications (No Type Date): JP 89270228 A 19891019

Cited Patents: 3. Jnl. Ref; US 4840966; US 4613672; US 4673530

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	--------	----------	--------------

EP 423419	A	7		
-----------	---	---	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE							
US 5318986	A	4	A61K-031/35	Cont of application US 90508793			
				Cont of application US 91794820			

EP 423419	B1	E	5	A61K-037/64			
-----------	----	---	---	-------------	--	--	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE							
DE 69012268	E		6	A61K-037/64	Based on patent EP 423419		

JP 3018013	B2		6	A61K-031/353	Previous Publ. patent JP 3133928		
------------	----	--	---	--------------	----------------------------------	--	--

CA 2014971	C	E		A61K-031/35			
------------	---	---	--	-------------	--	--	--

KR 178522	B1			A61K-035/78			
-----------	----	--	--	-------------	--	--	--

Abstract (Basic): EP 423419 A

Alpha-amylase inhibitor comprises tea as the effective ingredient. The effective ingredient is a tea polyphenol selected from epigallocatechin or epicatechin-gallate, epigallocatechin, epicatechin, (+) catechin and its isomer, free theaflavin, theaflavin monogallate A, theaflavin monogallate B or theaflavin digallate. The inhibitor may be orally administered at a dosage of 0.1-10 (2-5) g/day, in the form of a powder, tablet or capsule. The inhibitor may be used as an additive in food, e.g. bread, noodles, cakes, biscuits and cookies, in an amt. of 0.2-1.0 wt. %.

USE/ADVANTAGE - Prevents corpulence which leads to adult and geriatric diseases, without side effects. Alpha-amylase inhibition suppresses the appetite and has a therapeutic effect for diabetes. (7pp Dwg. No. 0/0)

Title Terms: ALPHA; AMYLASE; INHIBIT; CONTAIN; TEA; PREFER; TEA; POLYPHENOL : PREVENT; OBESITY; SUPPRESS; APPETITE; TREAT; DIABETES; SIDE; EFFECT

Derwent Class: B04; D13

International Patent Class (Main): A61K-031/35; A61K-031/353; A61K-035/78; A61K-037/64

International Patent Class (Additional): A23F-003/18; A61P-003/04; C07D-311/62; C11B-005/00; C12N-009/99

File Segment: CPI

## ⑪ 公開特許公報 (A) 平3-133928

⑤Int.Cl.<sup>5</sup>  
 A 61 K 31/35  
 A 23 F 3/18  
 A 61 K 31/35  
 35/78  
 C 11 B 5/00  
 // C 07 D 311/62

識別記号 ACN 7475-4C  
 AED 6946-4B  
 ACR C 8412-4C  
 AED 2115-4H  
 7252-4C

⑥公開 平成3年(1991)6月7日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑦発明の名称  $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤

⑧特 願 平1-270228

⑨出 願 平1(1989)10月19日

⑩発 明 者 原 征 彦

静岡県藤枝市南駿河台2-2-7

⑪発 明 者 本田 美 和

静岡県藤枝市瀬古2丁目7-23 アーバンエルシーA202

⑫出 願 人 三井農林株式会社

東京都中央区日本橋室町3丁目1番20

⑬代 理 人 弁理士 久保田 藤郎

## 明 細 題

## 1. 発明の名称

 $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤

## 2. 特許請求の範囲

- (1) 茶ポリフェノールを有効成分とする $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤。
- (2) 茶ポリフェノールがエピガロカテキンガレート、エピカテキンガレート、エピガロカテキン、エピカテキン、(+)-カテキンおよびこれらの異性体、遊離型テアフラビン、テアフラビンモノガレートA、テアフラビンモノガレートB並びにテアフラビンジガレートの中から選ばれた少なくとも1種の物質である請求項1記載の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤に関し、詳しくは $\alpha$ -アミラーゼに特異的に作用することによりその活性を阻害する $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤に関する。

## (従来の技術、発明が解決しようとする課題)

「飽食の時代」と呼ばれる現代では肥満やそれに付随する成人病が大きな課題となっており、食餌制限や食物の摂取調節は健康管理のひとつとして重要である。

このような流れの中で食物として吸収されないダイエタリーファイバーが多方面で注目され利用されているが、その作用は肥満を積極的に抑制するものというより、主に発癌物質を含め身体に有害な物質の吸収を調節し、腸の排泄機能を高めるものである。

$\alpha$ -アミラーゼは多糖を加水分解する消化酵素で、ヒトにおいては唾液や胰臍から分泌される。従って、その活性を阻害することにより食欲を適度に満足させつつ肥満を抑制することができ、また糖尿病治療にも効果があると考えられる。現在種々の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤が開発されているがその効果は十分なものではなく、また副作用が心配される物も多い。

従って、 $\alpha$ -アミラーゼの活性を阻害し、人体

に対して有害な副作用を有さず、安心して使用できる薬剤の開発が望まれている。

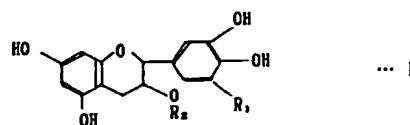
[課題を解決するための手段]

そこで、本発明者は化学合成品でなく、天然物の中から目的とする薬効を有する物質を検索すべく研究を重ねた結果、茶および茶ポリフェノール類に該物質が含まれていることを見出し、本発明に到達した。

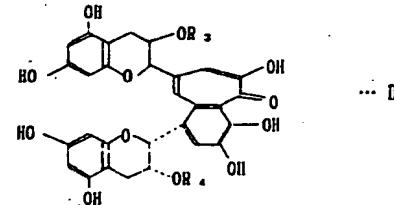
すなわち、本発明は茶ポリフェノール類を主成分とする $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤を提供するものである。

本発明物質 $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤の主成分である茶ポリフェノール類は下記の一般式Ⅰで表される茶カテキン類と一般式Ⅱで表される茶テアフラビン類である。

一般式



一般式



式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>はHまたは $-CO-\cdots$ を示し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであっても異なっていてもよい。

テアフラビン類を具体的に示すと、以下のものがある。

遊離型テアフラビン

(一般式Ⅱ中、R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H)



式中、R<sub>1</sub>はHまたはOHを示し、  
R<sub>2</sub>はHまたは $-CO-\cdots$ を示す。

カテキン類を具体的に示すと、以下のものがある。

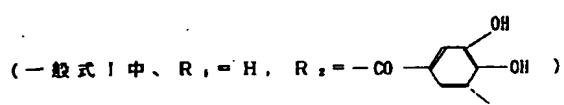
(-) エピカテキン

(一般式Ⅰ中、R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H)

(-) エピガロカテキン

(一般式Ⅰ中、R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=H)

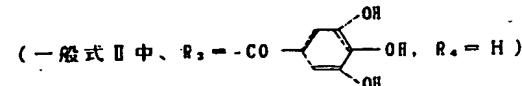
(-) エピカテキンガレート



(-) エピガロカテキンガレート



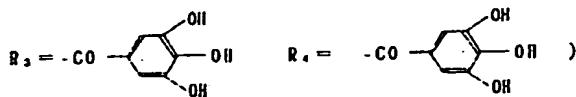
テアフラビンモノガレート A



テアフラビンモノガレート B



テアフラビンジガレート (一般式Ⅱ中、



上記茶ポリフェノールは茶葉を原料として製造することができ、その製法は特開昭59-219384号公報、同60-13780号公報、同61-130285号公報などに記載されている。

本発明の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤を薬剤とする場合あるいは食品等に添加する場合は、上記した主成分である茶ポリフェノールを直接あるいは水、アルコールなどに溶解させて混合すれば良い。その際の消化管内における濃度は0.1 μM～5.

$\text{mM}$ となるようにすることが好ましいが、さらに好ましくは  $0.5 \mu\text{M} \sim 1 \text{mM}$ である。

## 〔実施例〕

次に、本発明を実施例により説明する。

## 実施例 1

酵素はヒト唾液アミラーゼを用いた（シグマ社製）。

サンプル溶液  $1230 \mu\text{l}$  に酵素溶液 ( $0.44 \text{U}/\text{ml}$  緩衝液)  $150 \mu\text{l}$  を加え、 $37^\circ\text{C}$ で 10 分間インキュベートした。これに  $120 \mu\text{l}$  の基質溶液（基質：可溶性デンプン、最終濃度： $2.0 \text{ mg/ml}$ ）を加え  $37^\circ\text{C}$ で反応させた。この反応液を 3 分毎に  $200 \mu\text{l}$  ずつ採取し、生じた還元糖をペーンフェルド法 (P.Bernfeld, *Meth. Enzymol.*, 1, 49 (1959)) により  $540 \text{ nm}$  で吸光度を測定した。この値をマルトース量に換算し、常法に基づき反応速度を算出した。サンプル溶液の代わりに緩衝液を加えた場合（対照）の反応速度をアミラーゼ活性度  $100\%$  とし、 $50\%$  アミラーゼ活性を阻害する濃度を各サンプルについて求めた。結果を表 1 に示す。

結果を表 1 に示す。

表 1

サンプル	50% 阻害濃度
没食子酸	>> $1 \text{ mM}$
エビカタキン	>> $1 \text{ mM}$
エビカタキン異性体	>> $1 \text{ mM}$
エビガロカタキン	>> $1 \text{ mM}$
エビガロカタキン異性体	>> $1 \text{ mM}$
エビカタキンガレート	$130 \mu\text{M}$
エビカタキンガレート異性体	$20 \mu\text{M}$
エビガロカタキンガレート	$260 \mu\text{M}$
エビガロカタキンガレート異性体	$55 \mu\text{M}$
遊離型タフラビン	$18 \mu\text{M}$
タフラビンモノガレート A	$1.0 \mu\text{M}$
タフラビンモノガレート B	$1.7 \mu\text{M}$
タフラビングラレート	$0.6 \mu\text{M}$

表 1 に示すとおりのカテキン類でもエビカタキン、エビガロカタキン及びそれらの異性体にはアミラーゼ活性阻害能はほとんど無いがその他のカテキン類及びテアフラビン類は強いアミラーゼ活性を有することが確認された。

性阻害能を持つことが確認された。

## 実施例 2

ウィスター系 雄ラット（12週令）を2群に分け、1方に高炭水化物食（対照）を摂取させ、もう1方に高炭水化物食にポリフェノン  $100 \text{ mg/g}$ （粗カテキン、組成は表 2 に示す。）を  $1\%$  添加した飼料を摂取させた。1週間飼育した後の糞をそれぞれ採取し、アミラーゼ活性阻害により糖の吸収が抑制され糞量が増加するか否かを調べた。

飼料組成を表 3 に、結果を表 4 に示す。

表 2 ポリフェノン  $100$  の組成

構成成分（茶カテキン類）	成分比(%)	相対成分比(%)
ガロカタキン	1.44	1.6
エビガロカタキン	17.57	19.3
カタキン	—	—
エビカタキン	5.81	6.4
エビガロカタキンガレート	53.90	59.1
エビカタキンガレート	12.51	13.7
	/91.23	/100

表 3 飼料組成

高炭水化物食（対照）	ポリフェノン $100$ 添加食
カゼイン	22.0%
塩混合	4.0
コーン油	2.0
ビタミン混合	1.0
澱粉粉末	71.0
ポリフェノン $100$	—
	/100
	/100

表 4 結果

高炭水化物食（対照）	ポリフェノン $100$ 添加食
g/day	
1.01	1.78

表 4 に示すように、高炭水化物食に  $1\%$  ポリフェノン（粗カテキン）を添加することによって糞量が増加することが確認された。従って、カテキンのアミラーゼ活性阻害作用により糖の吸収量が減少することでダイエタリー・ファイバー的に腸

表 6

の排泄作用を促進することが明かとなった。

## 実施例 3

本発明の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤を人体に投与する場合は、通常1回量0.5~1.0g、好ましくは2~5g程度を経口的に服用すればよく、そのままあるいは適宜希釈剤を加えて增量し散剤、錠剤、カプセル剤として服用しても良い。食品に添加する場合は、パン、シリアル、麺類、米・いも・とうもろこし等の加工製品、あるいはケーキ、ピスケット、クッキー等の菓子類等の製造時に、0.2~1.0%添加すれば良い。

## 実施例 4

本発明の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤の急性毒性試験を雄ICRマウスを用いて行った。 $LD_{50}$ はVan der Waerden法により算出した。結果を表5に示す。

成分名	$LD_{50}$ (信頼限界) mg/kg	
	経口投与	腹腔投与
粗カテキン*	2412	
粗テアフラビン**	—	55.2
エビガロカテキンガレート	—	150

\* 粗カテキン組成：表2参照

\*\* 粗テアフラビン組成：下記表6参照

遊離テアフラビン	10.0(%)
テアフラビンモノガレートA	22.3
テアフラビンモノガレートB	19.5
テアフラビンジガレート	32.5
(+)-カテキン	0.3
(-)-エビカテキン	1.8
(-)-エビガロカテキンガレート	4.7
(-)-エビガロカテキンガレート異性体	1.0
(-)-エビカテキンガレート	3.9
その他(テアフラビン異性体等)	4.0

## (発明の効果)

本発明の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤は、日常相当量飲用されている天然物を主成分とするため、薬剤としてはもとより食品に添加しても人体に対する副作用の心配がなく、低濃度の添加で $\alpha$ -アミラーゼ活性を阻害する。従って、本発明の $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害剤は $\alpha$ -アミラーゼ活性阻害に極めて有用である。